

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3665566号  
(P3665566)

(45) 発行日 平成17年6月29日(2005.6.29)

(24) 登録日 平成17年4月8日(2005.4.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61M 5/145

F I

A61M 5/14 485D

請求項の数 27 (全 19 頁)

|               |                               |           |                         |
|---------------|-------------------------------|-----------|-------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2000-522962 (P2000-522962)  | (73) 特許権者 | 398063065               |
| (86) (22) 出願日 | 平成10年12月4日 (1998.12.4)        |           | ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム     |
| (65) 公表番号     | 特表2001-524359 (P2001-524359A) |           | BRACCO RESEARCH S. A    |
| (43) 公表日      | 平成13年12月4日 (2001.12.4)        |           | .                       |
| (86) 国際出願番号   | PCT/IB1998/001938             |           | スイス、ツェーハー 1 2 2 8 プランレー |
| (87) 国際公開番号   | W01999/027981                 |           | ーワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレス 3 1   |
| (87) 国際公開日    | 平成11年6月10日 (1999.6.10)        |           | 番                       |
| 審査請求日         | 平成14年1月23日 (2002.1.23)        | (74) 代理人  | 100062144               |
| (31) 優先権主張番号  | 97810947.8                    |           | 弁理士 青山 稔                |
| (32) 優先日      | 平成9年12月4日 (1997.12.4)         | (74) 代理人  | 100079245               |
| (33) 優先権主張国   | 欧州特許庁 (EP)                    |           | 弁理士 伊藤 晃                |
|               |                               | (72) 発明者  | ミヒエル・シュナイダー             |
|               |                               |           | スイス、ツェーハー 1 2 5 6 トロワネ、 |
|               |                               |           | ルート・ダネシー 3 4 番          |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注射システム

(57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

バレル (25) に懸濁液を充填可能なシリンジ (22) と、患者へ懸濁液を注射するために制御可能に動く自動電気駆動手段 (24、31、34) とから構成され、水性の液体キャリア中の微粒子の懸濁液を注射することによって患者を治療するための注射システムであって、

上記注射システムは、さらに上記システム内のシリンジを保持しかつ上記懸濁液内の微粒子を攪拌するための攪拌手段 (30a、30b) であって、上記シリンジに与えられた運動により、上記攪拌は上記粒子やその分布の配分にダメージを与えることなく、重力もしくは浮力による上記微粒子の分離を防止することによって、懸濁液の均一性を維持することを特徴とする注射システム。

## 【請求項 2】

上記運動は回転運動である請求項 1 記載の注射システム。

## 【請求項 3】

上記シリンジは、ねじ手段 (23、31、32) によって、前方又は後方に駆動されるシリンジプランジャー (26) を含む請求項 1 記載の注射システム。

## 【請求項 4】

シリンジ内のプランジャーの位置は、上記自動駆動手段 (31、34) により制御される上記ねじ手段の回転数によって管理される請求項 3 記載の注射システム。

## 【請求項 5】

10

20

シリンジ内の懸濁液を攪拌するための手段は、シリンジバレルに連続した回転を与えるためにこれに接触したホイール（１３）を有することを特徴とする、請求項２記載の注射システム。

【請求項６】

上記シリンジは一方又は反対方向に選択的に回転する請求項２記載の注射システム。

【請求項７】

前記選択的な回転は、それぞれの $30^{\circ}$ 、 $60^{\circ}$ 、 $90^{\circ}$ 、 $180^{\circ}$ 、 $270^{\circ}$ 、または $360^{\circ}$ の角度である請求項６記載の注射システム。

【請求項８】

上記シリンジの回転速度は $0.5$ から $200$  rpmである請求項２記載の注射システム。

10

【請求項９】

さらにシリンジに付された識別マークを読み取るための固定されたレーザー検知機を備える請求項１記載の注射システム。

【請求項１０】

さらに非常時には注入操作を中断するための安全手段を備えた請求項１記載の注射システム。

【請求項１１】

上記安全手段は、注射中に上記シリンジに加えられる力を監視するように動作し、大きな力が急にかかった場合は注射操作を停止する信号を発生する請求項１０記載の注射システム。

20

【請求項１２】

上記懸濁液は患者の超音波イメージング用の造影剤である請求項１乃至１１のいずれか記載の注射システム。

【請求項１３】

上記造影剤は、水性液体キャリア内の懸濁液と、不溶性界面から作られる気／液界面によって覆われた微細泡又は有機ポリマー又はジグリセリドあるいはトリグリセリドによって作られたエンベロープにより覆われた微細バルーンのどちらかであるガスが充填された微細小胞とで構成されている請求項１２記載の注射システム。

【請求項１４】

上記ガスは純粋な生理学的に適応可能なハロゲン化ガス又は少なくとも１の生理学的に適応可能なハロゲン化ガスを含む混合物である請求項１３記載の注射システム。

30

【請求項１５】

上記ハロゲン化ガスは、 $\text{CF}_4$ 、 $\text{C}_2\text{F}_6$ 、 $\text{C}_3\text{F}_8$ 、 $\text{C}_4\text{F}_8$ 、 $\text{C}_4\text{F}_{10}$ 、 $\text{C}_5\text{F}_{12}$ 、 $\text{C}_6\text{F}_{14}$ 、 $\text{SF}_6$ から選ばれる請求項１４記載の注射システム。

【請求項１６】

上記ガス混合物は空気、酸素、窒素、ヘリウム、キセノン、二酸化炭素から選ばれた請求項１４記載の注射システム。

【請求項１７】

少なくとも一つの界面活性剤は、ラメラ状又は薄層中状の飽和リン脂質である請求項１３乃至１６のいずれか記載の注射システム。

40

【請求項１８】

上記少なくとも一つのリン脂質はアシル基が $\text{C}_{16}$ 脂肪酸残基又はより高級のその同族体であるジアシルフォスファチジル組成物である請求項１７記載の注射システム。

【請求項１９】

上記エンベロープを構成する薄膜のポリマーがポリ乳酸又はポリグリコール酸及びそれらのコポリマー、変性血清アルブミン、変性ヘモグロビン、ポリシアノアクリレート、ポリグルタミン酸及びポリアスパルチン酸のエステルから選択された請求項１３記載の注射システム。

【請求項２０】

微細バルーンは $\text{C}_3\text{F}_8$ で充填され、エンベロープ材料はアルブミンから作られている請

50

求項 19 記載の注射システム。

【請求項 21】

上記微細バルーンは浸透したトリグリセリド好ましくはトリステアリン、トリパルミチン、又はそれらと他のグリセリドとの混合物、脂肪酸、生分解性ポリマーで覆われている請求項 13 の注射システム。

【請求項 22】

上記懸濁液が CT イメージング用の造影剤である請求項 1 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の注射システム。

【請求項 23】

上記造影剤は液体キャリア層リポソーム中にイオメプロール、イオパミドール、イオペン  
ントール、イオヘキソール、メトリザミド、イオプロミド、イオグラミド、イオジミド、  
又はイオベルソールから選択されたヨウ素化された組成物が充填された懸濁液として構成  
されている請求項 22 記載の注射システム。

10

【請求項 24】

前記組成物成分中のヨウ素を脂質で割った比 I / L が 3 以上である請求項 23 記載の注射システム。

【請求項 25】

生器官、血管及び胸部組織のイメージングに使用される請求項 12 又は 22 のいずれか  
記載の注射システム。

【請求項 26】

20

上記イメージングは超音波イメージングであり、生器官は心臓、脳、腎臓、肝臓である  
請求項 25 記載の注射システム。

【請求項 27】

上記イメージングは CT イメージングであり、生器官は肝臓である請求項 25 記載の注射システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の属する分野

本発明は、治療又は診断目的の液体合成物の患者への注入の管理に関するものである。  
特に、液体医薬や診断に用いる活性造影剤を制御可能に施すための動力補佐された方法及  
び装置に関するものである。典型的に造影剤はガスが微細泡で充填された水性懸濁液、す  
なわち、微細泡が気／液表面を安定化させることによって閉じ込められているか、もしくは  
微細バルーンが具現的な包被によって閉じ込められたものである。

30

【0002】

診断的な活性医薬の施与のための動力注入器及び機械的補佐された注射システムは従来  
技術としてよく知られている。典型的には、その様な装置は自動注入器を備え、それは注  
入可能な液を含んだシリンジを含みシリンジのパレル内を移動可能なプランジャーもしくは  
ピストンでそのチップを通して上記液体を放出し注射針もしくはカテーテルに連結され  
たチューブを通して患者に注射される。注入パラメーターの制御のために、プランジャー  
は所望の速度で連続的にあるいは間欠的にプランジャーを押す電氣的な計画の取決手段に  
よって駆動されており、一定量の薬品が厳格に定められた状態で患者の身体へ送られる。  
たとえば、静脈内への医療目的（X 線、MRI、超音波）に系統した造影剤の施与の場合  
には、注入の速度と方式は想定された方法、および検知システムを用いた検査と計算、  
もしくは身体の特定の器官の必要性に合うように正確に制御される。典型的に自動化され  
た注入装置は US-5,176,646 に開示されている。

40

【0003】

公知の自動化された注入器は習慣における経験の注入の問題を克服するために有効な高  
度な器具であるが、いまだに制御下におけない少なくとも 1 つの変化するファクターが残  
っている。たしかに公知の動力の注入器はその使用の進行中はシリンジパレル内に蓄積し  
た液体の均一性の制御はできない。真の溶液（たとえば分子レベルの溶液）では、時間の

50

進行中に濃度の変化が起こらないので、この種の問題はもちろん実在しない。しかしながら注入可能な処方懸濁液又はシリンジ内で沈殿、癒着、分晶するような活性微粒子の分散系である時はそれは重要になる。たしかに、処方の管理中のいくつかの重力によるキャリア液体からの微粒子の控えめな分晶であっても、テストの再現性と信頼性において重要な影響をもつ。ゆえに、このケースでは、注入中シリンジの内容物の均一性を維持する手段や方法が強く望まれる。本方法と装置は上述したような問題に対する顕著な効果的解決法を提供するものである。

#### 【0004】

##### 発明の要旨

簡潔に述べると、注入装置のバレル内の微粒子の液懸濁液の均一性を確実にするために、本発明は粒子がキャリア液体中で沈殿、癒着、分晶しないように十分な攪拌された状態を維持する方法と手段を提供する。これはキャリア液体そのもの、すなわち、懸濁液のバルクの活動を伴い、もしくは微粒子のみの動きを伴う。（この場合において、ひとつとして微粒子の移動は粘摩擦によってキャリア液体に動きを伝えることは除外する。）攪拌手段はシリンジ内側もしくはいくつかの場合にはその外側に設けられる。たとえば、磁石粒子を用いる場合などは粒子は外部の変化する磁場に支配され、その動きとしてその振動又は回転がされる。動いている粒子はその後キャリア液体内の懸濁液を均一に維持する。

10

#### 【0005】

粒子が外界の領域に影響を受けやすすくない場合には、機械的攪拌は懸濁液を均性化するのに十分に、もしくは粒子を傷つけたり壊したりしない程度に維持され又はその配置に考慮した程度で提供される。このためには、シリンジバレルは運動するようにされており、上記運動は連続的もしくは断続的に、規則的もしくは非規則的に行われる。その運動は揺れの効果（shaking, rocking or oscillating effect）をシリンジに与える。揺れの頻度、激しさ、速度は懸濁液の配送パラメーターの制御に障害を与えない程度にしておくべきである。

20

#### 【0006】

添付図面との関係で以下に述べる実施形態はシリンジの内容物を均性医療用のもしくは診断用の液合成物の患者への注入を確実にするために十分な攪拌の状態に維持する効果的な手段を与える。

#### 【0007】

##### 発明の詳細な説明

30

図1に概略的に示されている装置はボード1上に取付けられた協働要素の組み合わせで構成される。その様な本装置の概略的表示は本装置の操作の明確でより深い理解のためにのみ用いられる。明らかに実際の市販の構造においては、装置は大幅にコンパクトで精巧に形成されている。たとえば、Firm BRAUN Meslungen AG, Meslungen, Germany（公開B.0 3.01.95 No 0879 0744に示されている）のPerfusor fm（登録商標）やUS-A-4,652,260とUS-A-5,176,502,の双方に開示されている装置のような器具の形成においては、どちらも参考によって受け入れられている。

#### 【0008】

本装置は後述する構成要素で構成される。：持ち上げられた位置に示されたシリンジ2、シリンジを動かすための自動動力駆動ユニット3、液攪拌用の一對のシリンジ運動ユニット4、ユニット4の操作を制御するためのコントロールボックス14である。

40

#### 【0009】

シリンジ2はバレル5、バレルを摺動するプランジャー6、チュービング8に連結するチップコネクタ7、その後に導かれる注射針9を有している。針9は患者の組織又は器官内に液体を管理可能に注入するためのものである。

#### 【0010】

動力駆動ユニット3は電気化学的に制御されたシリンジプランジャーの後端11を操作するロッド10と、ロッド10の動きをまとめている自動駆動パラメーターをセットするための制御ノブ12を備えている。

50

## 【0011】

それぞれのユニット4は2つのローラー13を備え、それらは図面には示されていないユニット内の電気モーターで回転駆動する。ローター13の回転は上記モーターに連結されたワイヤー15を経由してボックス14の手段により支配される。

## 【0012】

操作においては、注入される懸濁液中の微粒子（たとえば、ガスが充填した微小バルーンなど）を含むキャリア液体は、プランジャー6を連続的に引くことによって（手動もしくは機械的に）ポンプの働きにより、チップ7を通してシリンジ2のバレル5内に導かれる。その後、プランジ16がローラーエッジ17に接触するように、シリンジはローラー13上に配置される。これはシリンジを望まない縦方向の並進運動に反する位置に保持するためである。この状況では駆動ユニット3のロッド10はプランジャーの端11に連結しており、ロッド10の前進はプランジャーに伝えられ結果として注入のために針9方向の液体の消費をとまなう。

10

## 【0013】

注入中においては、ローラーはシリンジに角度をつけて一方向に選択的に回転する。すなわち、30°、60°、180°、270°、360°そしてその後逆方向に、反対方向に回転する。少しずつの方法を実行するこのバランス的な動きは微粒子がいかなる癒着や分晶もできない程度の広さにわたって液キャリアを動かす。ガスが充填した微小泡の懸濁液の場合には、通常泡の大きさに分布が存在し、大きい泡は小さい泡よりも早く上昇する傾向にあるので、これはとても効果的である。変形例として、シリンジは一方向のみに回転してもよく、この場合のコネクター7はチュービング8のねじれを防止するために自由に回転するもので構成される。通常、ローター13によって加えられる回転の速度は懸濁液の粘度によって約0.5rpmから200rpm程度である。この速度は懸濁液を均性に維持するために十分な速度であることが必要であるが、微粒子を傷つけたりキャリア液体内で分布が生じる程度の物では不十分である。必要であるならば、より粘性な懸濁液の場合は、ピッチフォークやピッチパイプなどの手段を用いてシリンジに数Hzから数100Hzの振動的な動きを付加的に与えてもよい。非常に高い回転速度（たとえば、1000rpm又はそれ以上）の場合には、シリンジの中央部分における微細泡の軸濃度において角速度は高くなることに注意すべきである。放射的な構成部分における回転速度は懸濁液が再び不均性になる様な状況を避けるために重要である。これは明らかに望まれないことである。

20

30

## 【0014】

変形例として、ユニット4は閉じられた固定されたシリンジを保持する手段としてハウジングを有することもできる。たとえば、懸濁液が粘性でシリンジバレルの圧力が強く必要な場合には他のローター端17や、もし可能なら（圧力マントルもしくはジャケットのような）圧力抵抗手段を備えることもできる。また、シリンジ構成体は成型されたプラスチックで製造可能（使い捨てシリンジ）であり、シリンジの駆動のためのグリップを確実にするためにバレル外表面はローラーの表面と一致するような浮き彫りパターンを統合的に成型して設けてもよい。

## 【0015】

また、シリンジの充填を動力ユニット3で制御し、ロッド10の後退の結果としてポンプの働きをするために、ロッド10とプランジャー6は互いに一体的な構造とすることもできる。

40

## 【0016】

動力ユニットはそれ自体ではスタンダードなものでよく、その特性と操作は技術者に広く公知のものでよい。その実施形態としてはUS-A-5,456,670中にも引用されて開示されている。シリンジ中の液体を連続的に排出するために動力ユニットはしばしば連続的もしくは間欠的に機械的に前後進するロッド10用の電氣的に駆動し制御されるらせん状のスクリュウ手段を備えてもよい。シリンジピストンの上記運動を規則づけるパラメーターの変化はコントロール12や可能であるならば図面には示されていない他のコントロール手段によって監視調整される。ユニット3の手段は配達パラメータを表示するために監視し記

50

録するようにすることもできる。また、急停止スイッチ（図示無し）をさらに設けてもよく、システムの操作によって患者やその他の問題によって急に中断することができる。

#### 【0017】

付随的に注意することとして、本実施形態はシリンジの揺れに関するもののみであるが、ポンプ全体の上げ下げの回転に関連するように修正してもよく、この場合はポンプ全体又の部分的な動きを支持し与えるために公知の機械的手段によって達成させる。

#### 【0018】

さらに、この実施形態においては運動は縦軸の周りになされるようになっていたが、変形例ではほぼ横軸方向に揺れ動くようにすることもできる。

#### 【0019】

第2の装置の実施形態は図4aと図4bに概略的に示されており、ブラケット30aー30bによって回転可能な形で支持されているバレル25を有するシリンジ22とバレル内をプランジャー26の後端に連結した後部押しにより前進後退をすることができる動力制御ユニット23の制御によって摺動するプランジャー26で構成される。この装置もモーター駆動ユニット24とブラケットの支えの包囲部30bを備えており、シリンジバレル内の液懸濁液の攪拌のために図4bにより詳しく示したように後者はギア31を通じて回転する。ユニット23の軸方向正逆移動（プランジャー26への働き）はモーター31を通じたスクリューバー32の回転により実現され、後者はユニット23内のネジ接合部（図示なし）により連結されている。装置はさらにユニット23（モーター31を通じて）の操作を制御し、シリンジ上に記された識別マークを読むためのレーザー検知機35からの信号を処理するための電氣的に計算されたコントロールボックス34を有しており、上記識別マークはシリンジ、特に予め充填されているタイプのもの取り間違いのエラーを排除するために設けられている。マークのコードは通常のバーコードにしたがったものとする。この場合は、シリンジバレルは本装置に回転して取付けられ、ひとつは設計上有利な固定されていないものの代わりに固定された検知機として使用されることもできることに注意しなければならない。ボックス24を通じてスクリューバー32が回転した数の計測と記録によってユニット23の位置（その結果としてプランジャー26も）を自由自在に監視し管理することが可能である。装置の操作に関する変化するパラメーターを視覚的に表示し的確な管理を行うためにコントロールボックス34はもちろんさらなる監視手段及び視覚化手段（図示なし）を備えることもできる。前述の実施形態のように、シリンジは液排出チューブ28に連結するためのチップ27を有している。後者は患者への液体の注射を監視するための手段につながっている。

#### 【0020】

本装置の操作は前述の実施形態ときわめて共通するので、さらなる長い説明は必要としない。それらは患者やその他への注射中に問題が起こった場合に自動的に操作を中断する安全手段を備えていれば十分である。たとえば、シリンジバレル内の圧力はプランジャーを押すために必要とされる抵抗力によって管理可能であり、これは駆動モーター31によって動力が吸収される。突然の急増、たとえば上記モーターへの急速な電流の増加はコントロールユニット34を通じて装置の緊急停止が始動する。選択的には、この効果はドライブ23内に設けられた張力ゲージによる通常的手段にしたがって検知される。

#### 【0021】

既述したように、本発明における懸濁液の粒子はたとえば空気や自記音響測深器に用いられるガス内包するための微小体などに関して種類を変化させたりすることもできる。これらの微小体は液／気表面（微細泡）によってはねあがり、もしくはそれらはたとえば、合成高分子もしくは天然高分子を閉じ入れたアルブミンのような変成たんぱく質（微細バルーン）のような実際の膜を有している。微細泡懸濁液のキャリア液体は界面活性剤、好ましくはアクリル基が $C_{16}$ もしくはより高い脂肪酸残滓のジアクリルフォスファチジル誘導体のような薄層もしくは薄板中にしみこんだリン脂質で構成されている。

#### 【0022】

微細泡もしくは微細バルーンに用いられるガスは純ガス、または、好ましくは $CF_4$ 、

10

20

30

40

50

$C_2F_6$ 、 $C_3F_8$ 、 $C_4F_8$ 、 $C_4F_{10}$ 、 $C_5F_{12}$ 、 $C_6F_{14}$ もしくは $SF_6$ の中から選択される少なくとも1の生理的に許容されたハロゲン化されたガスを含んだ混合ガスである。ガス混合物は空気、酸素、窒素、ヘリウム、キセノン、または二酸化炭素などのガスを含んでもよい。事実、多くの場合微細泡もしくは微細バルーンは少なくとも1つのペルフルオロ化されたガスを1から99%の比率で有した窒素もしくは空気の混合物を含んでいる。

#### 【0023】

微細バルーンの膜は生分解性ポリマー、固体トリグリセリド又はたんぱく質、好ましくはポリ乳酸またはポリグリコール酸及びそのコポリマー、変成血清アルブミン、変成ヘモグロビン、低級アクリルポリシアノアクリレート、ポリグルタミンのエステル及びポリアスパラギン酸、トリパルミチン、トリステアリンなどから選択されたポリマーのような生分解可能な物質で作られている。実施形態では、微細バルーンは $C_3F_8$ が充填されており、包みの材料はアルブミンで作られている。

10

#### 【0024】

膜がトリパルミチン、トリミリスチン、またはトリステアリン及びそれらと他のトリもしくはジグリセリドとの混合物、脂肪酸またはポリマーのような変成されたトリグリセリドで作られている微細バルーンの懸濁液の同種は体内の特定位置への活性材料の送達に利用されることに特に関心がある。その様な微細バルーンの懸濁液の同種は発明に方法及び装置に用いられることを効果的に維持する。

#### 【0025】

20

キャリア液体の密度と異なる密度を持つ他の粒子は、イオメプロール、イオパミドール、イオペンツール、イオヘキソール、メトリザミド、イオプロミド、イोजミド、イオベルソール及び、塩水または他のキャリア中で沈殿する傾向にある非被覆磁気微粒子のような、ヨウ素化されたX線オパシフィアードで充填されたリポソームを含んでいる。

#### 【0026】

本注射システムは血管や胸部組織、たとえば心臓、肝臓、脾臓、脳、腎臓、血管など超音波イメージングといった生器官のイメージングに使用される。本発明は後述の実施例によって、さらに明確化される。

#### 【0027】

##### 実施例1

30

リン脂質界面によって安定化された微小泡が充填されたガス溶液がUS5,445,813の実施例1にしたがって準備される。乾燥材料濃度は塩水中5mg/ml (0.9% NaCl) である。通常、気泡サイズは0.2から15  $\mu m$  にわたり広く分布している。2から5  $\mu m$  間の泡の濃度は $5 \times 10^7$  微細泡/mlであった。

#### 【0028】

溶液は50mlプラスチックシリンジに移され、分析のためのインターバル時間をとる。これは泡濃度の100%の開始の基準となる。シリンジは注入ユニット上にとりつけられ、抽出が開始される。抽出流は1.6ml/minに固定される。

#### 【0029】

注入溶液の等分は、クルーター測定（気泡分布；サイズ及び濃度）によって分析される。

40

#### 【0030】

##### 【表1】

| 径   | Va    | 径   | Va    | 径    | Va     | 径    | Va     |
|-----|-------|-----|-------|------|--------|------|--------|
| 1.0 | 0.131 | 4.5 | 2.648 | 8.0  | 8.368  | 11.5 | 17.291 |
| 1.5 | 0.294 | 5.0 | 3.269 | 8.5  | 9.446  | 12.0 | 18.828 |
| 2.0 | 0.523 | 5.5 | 3.955 | 9.0  | 10.590 | 12.5 | 20.429 |
| 2.5 | 0.817 | 6.0 | 4.707 | 9.5  | 11.800 | 13.0 | 22.096 |
| 3.0 | 1.177 | 6.5 | 5.524 | 10.0 | 13.075 | 13.5 | 23.829 |
| 3.5 | 1.602 | 7.0 | 6.407 | 10.5 | 14.415 | 14.0 | 25.626 |
| 4.0 | 2.092 | 7.5 | 7.355 | 11.0 | 15.820 | 14.5 | 27.489 |

10

## 【0031】

水中では、径（a）の微小泡に充填された空気の浮力による上昇速度（Va）は後述のストークスの関係（ $Va = 2gr / 9h \times a^2$ ）によって観察される。ここで、gは重力定数（ $9.81 \text{ ms}^{-2}$ ）、rは水の密度（ $1000 \text{ g/l}$ ）、hは粘度（ $10^{-3} \text{ kg[s} \cdot \text{m]}$ ）である。表1は泡径（ $\mu\text{m}$ ）に関連するそのような速度の範囲（ $\text{mm/min}$ ）を示している。回転速度rpm（n）に関連する直径28mm（ $R=14 \text{ mm}$ ）のシリンジパレルの正接速度（ $Vr = 2\pi nR$ ）は次の表2に与えられる。

## 【0032】

20

【表2】

| n (rpm) | Vr<br>(mm/分) |
|---------|--------------|
| 0.5     | 2539         |
| 1       | 5278         |
| 2       | 10556        |
| 3       | 15834        |
| 4       | 21112        |
| 5       | 26389        |
| 10      | 52779        |

30

## 【0033】

前述の図から見られることだが、大きさの範囲が1～10  $\mu\text{m}$ にある微細泡の懸濁液の場合においては、シリンジの回転のきわめて低い速度は浮力による泡の分晶を防止するためには十分である。これは、回転速度が低い場合であっても、懸濁液中の微細泡の正接速度が浮力よりも十分に大きく、微細泡は回転する液体と共に移動し、シリンジの頂上へ上らないことに基づく。

40

比較研究において、シリンジは選択モードでは軸に沿って60 rpmの速度で回転する。結果は、シリンジを回転させない（他は同じ実験条件下で）実験と比較した。

## 【0034】

図2は微細泡の総数の濃度の増加を示しており、8  $\mu\text{m}$ 以上の微細泡が溶出にしたがって分晶的に増加している。一方、図3は溶出のコースにおけるイメージング量の増加と総泡体積を示している。攪拌がない場合においては、沈殿によって濃度は急激に低下する。ため、注入の最後では濃度は急激に増加する（図示なし）。

## 【0035】

シリンジを回転させた場合は、泡の濃度は注入中を通して一定値を維持している。

## 【0036】

50



異なる微細泡のサイズと濃度、及び異なる溶出速度、及び異なる回転の方式と速度、異なるシリンジタイプ、及び重い磁気微粒子又はリン資質、トリパルミチン、アルブミンで包覆された微細泡のような微粒子を含む異なる他の微細泡の構造について変化させた状況の異なった実験条件で同様の実験が実行された。すべての実験で変わることなく注入方法は活性剤の均一化した懸濁液の送達を示した。

#### 【0037】

##### 実施例 2

(注入のための造影剤の準備)

本発明(回転式シリンジポンプのシステム)の効果を試験するために、超音波エコーグラフの異なった造影剤が準備された。

10

#### 【0038】

(微細泡懸濁液)

リン脂質安定化された微細泡を次の方法により入手した。500mgのDAPCと50mgのDPPA(Avantipolar Lipid, inc)をヘキサン/イソプロパノールの8/2(V/V)に溶かし丸底フラスコ内でロータリーエバポレーターを用い、さらに吸引デシケーター内で乾燥させた。水(100ml)を加えた後、脂質の懸濁液を攪拌しながら75℃で一時間過熱し、その後0.8µmポリカーボネートフィルター(Nuclepore、登録商標)を通してろ過した。残りの懸濁液と10gのポリエチルグリコール(Mw4000)を混合し、凍結乾燥させる。2gの親水剤がガラスバイアルを通して導入され、SF<sub>6</sub>又は空気/C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>を混合物して密閉される。NaCl 0.9%溶液25mlでもどした後、残った懸濁液に2µm(クルーターマルチサイザー)径のmlあたり6×10<sup>8</sup>(SF<sub>6</sub>)又は1×10<sup>9</sup>(C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>)を加えた。

20

#### 【0039】

(微細バルーン懸濁液)

ガスが充填されたアルブミンの微小球がPorter t. r. (J. Am. Coll. Cardio. 23 (1994) 1440 and PCT/W096/38180)に開示された方法にしたがって準備された。ブドウ糖(5%)で1:3に希釈した16mlの人血清アルブミン(HSA)を20mlシリンジに導入し、超音波処理(sonifier 250 Branson)をC<sub>3</sub>F<sub>8</sub>(オクタフルオロプロパン)ガスを気/液界面へ流した状態で80秒間行った。超音波処理装置のチップは溶液の液面に1cm浸し、超音波エネルギーレベルは出力40にセットし、溶液の温度は75℃に管理した。フォーム層をデカンテーションにより取り除いた後、残った懸濁液にクルーター(登録商標)により定められた2µm(体積で9µm)径を有したミリリットル当たり8×10<sup>8</sup>のガス微細球を加えた。懸濁液は使用するまで4℃にて保存した。

30

#### 【0040】

##### 実施例 3

(注入のためのシリンジの使用における回転速度の限界の決定)

注入に用いるシリンジ内のガス微細泡懸濁液の攪拌におけるシリンジの回転の影響をきわめて小さい回転速度(約1rpm)をすることができる回転システム上に搭載した50mlシリンジで試験した。前提としてそれに搭載させるシリンジに30mlのリン脂質安定化微細泡懸濁液を充填した。搭載されたシリンジはその後異なった回転速度: 0(回転せず)、1、3、2、60rpm(1Hz)で回転させ、懸濁液を5分ごとに測定のために一つのサンプルをとった。サンプルはその後クルーターカウンターを用いて分析した。表3Aは2.1µmの径を持つ3.1×10<sup>8</sup>の懸濁液によって得られた。

40

#### 【0041】

##### 【表3A】

回転速度と時間のファンクションにおける  
シリンジ内の微細泡サスペンションの均一性  
(微細泡濃度  $3.1 \times 10^8$  泡/ml)

| シリンジ回転速度 |            |      |      |       |                |      |      |      |          |      |      |      |
|----------|------------|------|------|-------|----------------|------|------|------|----------|------|------|------|
| rpm      | 0          | 1.3  | 2    | 60    | 0              | 1.3  | 2    | 60   | 0        | 1.3  | 2    | 60   |
| Vr       | 0          | 114  | 176  | 5278  | 0              | 114  | 176  | 5278 | 0        | 114  | 276  | 5278 |
| t (分)    | Nb トータル(%) |      |      |       | Nb>8 $\mu$ (%) |      |      |      | ボリューム(%) |      |      |      |
| 0        | 100        | 100  | 100  | 100   | 100            | 100  | 100  | 100  | 100      | 100  | 100  | 100  |
| 5        | 68.7       | 77.6 | 90.4 | 97.4  | 23.5           | 48.0 | 73.3 | 95.4 | 37.5     | 55.6 | 80.4 | 97.7 |
| 10       | 53.7       | 77.3 | 88.8 | 100.6 | 11.1           | 43.9 | 70.9 | 98.9 | 19.8     | 44.8 | 73.3 | 99.4 |
| 15       | 48.2       | 72.8 | 89.5 | 96.2  | 1.9            | 38.0 | 74.1 | 96.5 | 14.5     | 44.0 | 75.7 | 98.1 |
| 20       | 43.5       | 73.8 | 86.6 | 99.0  | 0.8            | 37.2 | 77.9 | 97.3 | 10.8     | 42.5 | 73.6 | 98.6 |
| 25       | 39.9       | 76.4 | 88.5 | 100.3 | 0.5            | 36.9 | 84.6 | 99.5 | 9.6      | 43.0 | 81.6 | 99.7 |

Nb トータル(%) : t = 0 における値との比較による総泡濃度のパーセンテージ

Nb > 8  $\mu$  (%) : t = 0 における値との比較による 8  $\mu$  m 以上の泡  
のパーセンテージ

ボリューム(%) : t = 0 における値との比較による溶液の ml 当たりの総泡体積  
のパーセンテージ

rpm : 分当たりの回転数 ; Vr(mm/min) = シリンジ (径=14mm) の正接速度  
ガス微細泡 : 空気 / C<sub>4</sub>F<sub>10</sub> (50 : 50)

#### 【0042】

上記結果により、きわめて低い回転速度 (1.3 や 2 rpm) であっても微細泡の浮力による上昇が防止されていることが明確に示されている。これは、低い回転速度であったとしても、微細泡の正接速度がその浮力よりもはるかに大きいことに基づく。先に示したように、3 及び 10  $\mu$  m の微細泡はそれぞれ 0.29 と 3.3 mm/min の上昇速度を有している。1.3 rpm の回転のとき正接速度は 114 mm/min ( $Vr = 2\pi \times \text{rpm} \times R_{\text{syringe}}$ ) であり、3  $\mu$  m の微細泡の正接成分は浮力の 390 倍にもなる。10  $\mu$  m の微細泡の正接成分は 35 倍上昇速度の 35 倍にもなる。きわめて高い回転速度 (例えば 1000 rpm) においては微細泡はシリンジの中央に集まる (円周成分が優位となる) ことに触れておかねばならない。円周成分が重要となる回転速度はこのような状況下においては懸濁液は再び不均性となる。遠心力が実質的に機能する回転速度はシリンジの大きさ (径、微細泡の大きさ、懸濁液の粘度) に依存するので、円周成分が重要となる回転速度の正確な値は、それぞれ個々のケースによって決まる。しかしながら、すでに指摘したような回転速度は避けられるべきである。

#### 【0043】

#### 【表 3 B】

回転速度と時間のファンクションにおける  
シリンジ内の微細泡サスペンションの均一性  
(微細泡濃度  $1.3 \times 10^9$  泡/ml)

| /    | シリンジ回転速度   |      |      |      |            |      |      |      |          |      |      |      |
|------|------------|------|------|------|------------|------|------|------|----------|------|------|------|
| rpm  | 0          | 3    | 12   | 60   | 0          | 3    | 12   | 60   | 0        | 3    | 12   | 60   |
| Vr   | 0          | 264  | 1056 | 5278 | 0          | 264  | 1056 | 5278 | 0        | 264  | 1056 | 5278 |
| t(分) | Nb トータル(%) |      |      |      | Nb> 8μ (%) |      |      |      | ボリューム(%) |      |      |      |
|      | 0          | 100  | 100  | 100  | 100        | 100  | 100  | 100  | 100      | 100  | 100  | 100  |
| 5    | 6.0        | 26.0 | 76.8 | 81.3 | 0.5        | 16.0 | 73.1 | 83.4 | 1.5      | 17.2 | 81.4 | 87.7 |
| 10   | 3.2        | 26.3 | 78.8 | 81.3 | 0.2        | 19.1 | 71.5 | 79.9 | 1.0      | 20.0 | 81.9 | 79.4 |
| 15   | 3.9        | 27.3 | 81.5 | 82.2 | 0.6        | 16.8 | 78.0 | 80.5 | 1.1      | 20.3 | 84.9 | 90.8 |
| 20   | 4.3        | 32.0 | 76.6 | 95.0 | 0.2        | 19.2 | 79.6 | 85.9 | 1.8      | 21.5 | 92.3 | 92.6 |
| 25   | 0          | 31.7 | 78.9 | 95.3 | 0          | 16.9 | 78.6 | 85.5 | 0        | 18.4 | 83.4 | 91.1 |

Nb トータル(%) : t = 0 における値との比較による総泡濃度のパーセンテージ

Nb > 8  $\mu$  (%) : t = 0 における値との比較による 8  $\mu$  m 以上の泡  
のパーセンテージ

ボリューム (%) : t = 0 における値との比較による溶液の ml 当たりの総泡体積  
のパーセンテージ

rpm : 分当たりの回転数 ; Vr(mm/min) = シリンジ (径=14mm) の正接速度

ガス微細泡 : 空気 / C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>

#### 【0044】

さらに濃い懸濁液 (例えば  $1.3 \times 10^9$  泡/ml) の場合については、微細泡の上昇速度はシリンジ内で増加する。これはおそらく、微細泡の相互作用 (上昇、上に引きずられるなど) により、より速い回転速度は微細泡濃度の高い懸濁液内での微細泡の上昇に必要とされるためであろう。しかしながら、シリンジの回転の下限は微細泡の上昇速度が懸濁液の粘度と密度の関数でもあり、ガスの性質を用いると微細泡の径と大きさの分布は微粒子と同様 (すなわち、微細泡は表面安定ガスの層を有し、微細バルーンは現実の薄膜やマイクロカプセルを有する) であることから容易に決定される。

#### 【0045】

実施例 4

(ロータリーポンプ効果の評価)

(A. 速い注入速度 (3.3ml/min) における低い泡濃度での微細泡懸濁液の注入)

この研究においては、リン脂質安定化ガスの微細泡がガス混合物 (空気 / ペルフルオロブタン 50 : 50) とともに準備される。

#### 【0046】

本発明のロータリーポンプの効果は注入中の泡懸濁液の均性と安定性を確認することにより評価される。継続した注入の間、泡懸濁液は約5分ごとの間隔を持って異なる注入時間にそれぞれサンプリングされる。注入のために用いられるシリンジは、径が28mmで実質容量が60mlものである (Braun Perfusor, Germany)。シリンジの回転速度は (異なる懸濁液との比較のため) 60rpmすなわち 1 Hz に固定され、回転方向はそれぞれ反転する。注入はシリンジの回転を維持したまま 15 分経過すると停止させ、その後、30分及び60分後の約一時間の間、同じ速度において充填させる。泡の濃度、大きさ、及び大きさの分布は、Coulter Multisizer II (登録商標) を用いて評価され、懸濁液のエコー造影効果はエ

コーグラフィックイメージング装置 (Acuson 128XP10, USA) を用いて同時に測定される。Coulter (登録商標) 及びエコーの評価のためにシリンジよりとられるサンプルはさらに 1000 及び 3000 フォールドに希釈される (いくつかの実験においては 1 / 750)。in vitro イメージング評価のために、アコースティックファントム ATS (Peripheral Vascular Doppler Flow Phantom, ATS Laboratories Inc., USA) が用いられ、イメージは B-モードで 3.5MHz 超音波プローブを用いて視認される。アコースティックエネルギーは泡の崩壊を防止するため ミニマム (-9dB) にセットされる。結果は表 4 に概説される。

【0047】

【表 4】

ロータリーポンプの効果の評価

10

(クルーター測定及びエコーイメージング)

ガス微細泡：空気 / C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>

ポンプ流速：3.3 ml / 分

| t (分) | クルーター測定                          |                                   |         |          | イメージング       |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|----------|--------------|
|       | Nb トータル<br>/ml × 10 <sup>8</sup> | Nb > 8 μ<br>/ml × 10 <sup>6</sup> | 径 (μ m) | ボリューム/ml | VI<br>(ビクセル) |
| 0     | 3.26                             | 4.90                              | 2.09    | 7.33     | 62           |
| 2     | 2.97                             | 4.90                              | 2.15    | 7.12     | 59           |
| 8     | 3.31                             | 4.50                              | 2.06    | 7.15     | 59           |
| 15    | 3.06                             | 3.55                              | 2.09    | 5.82     | 59           |
| 30    | 3.12                             | 4.82                              | 2.15    | 6.96     | 59           |
| 60    | 3.15                             | 4.66                              | 2.10    | 7.03     | 59           |

20

Nb > 8 μ / ml : 8 μ m 以上の泡の数

Nb トータル / ml : 泡の総濃度

ボリューム (μ l/ml) : 溶液 ml あたりの泡の総体積

径 : 数における相当径

30

VI : ビデオ強度 (希釈 1 : 3000)

【0048】

この結果は小さい回転速度 (1 Hz) であっても泡懸濁液は明確に安定しており均一化していることを示している。：泡総数と泡 > 8 μ m の双方とも注入全体にわたって一定に維持されている。

【0049】

(B. 高い泡濃度での遅い注入速度 (1.2 ml/min) における微細泡懸濁液の注入)

「低い」注入速度、微細泡の高い濃度で実施例 A を繰り返す。表 5 からきわめて遅い注入速度 (70 kg の人に対し 0.017 ml/kg/min に相当する。) 及びきわめて高い泡濃度 (Nb/ml > 10<sup>9</sup> ml) であったとしても本発明の回転注入ポンプは注入全体 (24 ml) にわたって安定し、泡懸濁液のイメージングパフォーマンスを示した。

40

【0050】

【表 5】

ロータリーポンプの効果の評価

(クルーター測定及びエコーイメージング)

ガス微細泡：空気／C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>

ポンプ流速：1.2 ml/分

| t(分) | クルーター測定               |                                   |              |          | イメージング       |
|------|-----------------------|-----------------------------------|--------------|----------|--------------|
|      | Nb/ml×10 <sup>9</sup> | Nb>8 $\mu$<br>/ml×10 <sup>7</sup> | 径 ( $\mu$ m) | ボリューム/ml | VI<br>(ピクセル) |
| 0    | 1.10                  | 2.2                               | 2.09         | 32.5     | 60           |
| 5    | 1.03                  | 2.2                               | 2.15         | 30.9     | 60           |
| 13   | 1.01                  | 2.1                               | 2.06         | 30.5     | 55           |
| 18   | 1.03                  | 2.1                               | 2.09         | 30.0     | 58           |
| 24   | 1.04                  | 2.1                               | 2.15         | 30.5     | 57           |

Nb>8 $\mu$ /ml：8 $\mu$  m以上の泡の数

Nbトータル/ml：泡の総濃度

ボリューム ( $\mu$  l/ml)：溶液 ml あたりの泡の総体積

径：数における相当径

VI：ビデオ強度 (希釈1：3000)

#### 【0051】

##### 実施例 5

(ロータリーポンプの効果の評価—シリンジの回転の有無による比較試験)

空気／C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>の代わりにSF<sub>6</sub>を用いたリン脂質安定微細泡が準備されることを除いて実施例4が繰り返し進行される。さらに同じポンプを用いシリンジ(R=28 mm、回転速度=60 rpm及び0 rpm)に回転を与えたときと与えなかったときの注入中におけるガス気泡懸濁液の安定を比較した。濃縮された泡懸濁液(Nb>10<sup>9</sup>/ml)を注入速度1.1 ml/minで注入したときの実験結果を表6に示す。シリンジの回転がない場合はシリンジから送られる微細泡、特に大きい泡(Nb>8 $\mu$  mとボリュームを参照)の量は注入中に急速に減少している。注入から5分後泡の総濃度は83%、8 $\mu$  m以上の泡に対しては>99%、泡のボリュームに対しては90%にまで減少した。10分後ビデオ強度はファクター3によって減少し、注入の10分において微細泡のコントラスト効果は見とめることができなかった(背景に対しVI=6±3ピクセル)。対照的に回転を与えた場合は、泡懸濁液は注入全体(30分)にわたって安定を維持していた。

#### 【0052】

##### 【表6】

10

20

30

ロータリーポンプの効果の評価：比較試験

ガス微細泡：SF<sub>6</sub>

ポンプ流速：1. 1 ml / 分

| t(分) | クルーター測定                 |      |                             |       |         |      |          |      | イメージング    |    |
|------|-------------------------|------|-----------------------------|-------|---------|------|----------|------|-----------|----|
|      | Nb/ml × 10 <sup>9</sup> |      | Nb>8μ /ml × 10 <sup>7</sup> |       | 径 (μ m) |      | ボリューム/ml |      | VI (ビクセル) |    |
| 回転   | あり                      | なし   | あり                          | なし    | あり      | なし   | あり       | なし   | あり        | なし |
| 0    | 1.2                     | 1.1  | 1.58                        | 1.32  | 2.09    | 2.22 | 24.3     | 20.4 | 32        | 54 |
| 5    | 1.16                    | 0.19 | 1.41                        | 0.008 | 2.09    | 2.14 | 22.6     | 2.0  | 30        | 16 |
| 10   | 1.06                    | 0.15 | 1.37                        | 0.012 | 2.13    | 1.96 | 21.4     | 1.2  | 30        | 10 |
| 15   | 1.15                    | 0.13 | 1.38                        | 0.00  | 2.11    | 1.92 | 22.5     | 0.9  | 30        | 8  |
| 20   | 1.38                    | 0.12 | 1.81                        | 0.00  | 2.13    | 1.83 | 28.5     | 0.7  | 31        | 7  |
| 30   | 1.25                    | 0.11 | 1.53                        | 0.00  | 2.11    | 1.79 | 24.4     | 0.6  | 32        | 6  |

Nb>8μ /ml : 8μ m以上の泡の数

Nbトータル/ml : 泡の総濃度

ボリューム (μ l/ml) : 溶液 ml あたりの泡の総体積

径 : 数における相当径

VI : ビデオ強度 (希釈 1 : 3 0 0 0)

【0053】

【表7】

ロータリーポンプの効果の評価：比較試験

ガス微細泡：SF<sub>6</sub>

ポンプ流速：3. 3 ml/min

| t(分) | クルーター測定                      |      |                             |      |         |      |          |     |        |      |
|------|------------------------------|------|-----------------------------|------|---------|------|----------|-----|--------|------|
|      | Nbトータル /ml × 10 <sup>6</sup> |      | Nb>8μ /ml × 10 <sup>6</sup> |      | 径 (μ m) |      | ボリューム/ml |     | ボリューム% |      |
| 回転   | あり                           | なし   | あり                          | なし   | あり      | なし   | あり       | なし  | あり     | なし   |
| 0    | 2.73                         | 2.48 | 3.14                        | 2.99 | 2.22    | 2.09 | 5.5      | 4.9 | 100.0  | 89.4 |
| 5    | 2.57                         | 2.05 | 3.21                        | 0.54 | 2.23    | 1.94 | 5.3      | 2.1 | 96.7   | 39.1 |
| 10   | 2.53                         | 1.71 | 3.42                        | 0.01 | 2.27    | 1.81 | 5.8      | 1.1 | 105.7  | 20.6 |
| 15   | 2.48                         | 1.41 | 3.28                        | 0.00 | 2.28    | 1.64 | 5.2      | 0.6 | 96.1   | 10.8 |
| 20   | 2.35                         | 1.16 | 1.33                        | 0.00 | 2.21    | 1.54 | 4.6      | 0.5 | 83.6   | 8.3  |

Nb>8μ /ml : 8μ m以上の泡の数

Nbトータル/ml : 泡の総濃度

ボリューム (μ l/ml) : 溶液 ml あたりの泡の総体積

径 : 数における相当径

VI : ビデオ強度 (希釈 1 : 3 0 0 0)

【0054】

表7において、比較の注入はより低い泡濃度 (2. 7 × 10<sup>8</sup>/ml)、3. 3 ml/minの注入速度で行われた。再度、これらの結果は回転注射システムが注入中における微細泡懸濁

10

20

30

40

50

液の均性と安定化を維持する効果が示された。対照的に、回転を与えないシリンジポンプは完全に微細泡の注入には不適切であった。

【0055】

#### 実施例 6

(ガス微粒子に適用したロータリーポンプの効果の評価 (比較試験))

実施例 2 においてガスアルブミン微粒子を準備して実施例 5 を繰り返した。注入のために、ガス濃度を HSA/デキストロース (1:3) による懸濁液の希釈によって  $6 \times 10^8$  /ml に調整した。本実施例においては、シリンジの回転の有無にともなう注入 (2.7 ml/min) 中における微粒子の *in vitro* の特性を比較するため、シリンジから送られた懸濁液の均一性を評価した。結果は表 8 に概説される。

10

【0056】

【表 8】

ガスアルブミン微粒子を用いた回転流入ポンプの効果の評価

ガス微粒子:  $C_3F_8$

ポンプ流速: 2.7 ml/分

| t(分) | クルーター測定                               |     |                                                       |      |              |      |          |      |           |    |
|------|---------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------|------|--------------|------|----------|------|-----------|----|
|      | Nb <sub>total</sub> /ml $\times 10^8$ |     | Nb <sub>&gt;8<math>\mu</math></sub> /ml $\times 10^6$ |      | 径 ( $\mu$ m) |      | ボリューム/ml |      | VI (ピクセル) |    |
| 回転   | あり                                    | なし  | あり                                                    | なし   | あり           | なし   | あり       | なし   | あり        | なし |
| 0    | 6.64                                  | 6.7 | 9.6                                                   | 7.6  | 2.03         | 1.97 | 15.4     | 12.3 | 47        | 46 |
| 5    | 6.4                                   | 6.6 | 8.0                                                   | 4.5  | 1.96         | 1.93 | 13.1     | 8.8  | 47        | 38 |
| 10   | 6.4                                   | 6.3 | 6.0                                                   | 2.6  | 1.91         | 1.8  | 10.3     | 5.0  | 45        | 23 |
| 15   | 6.4                                   | 6.0 | 6.5                                                   | 0.38 | 1.92         | 1.65 | 10.5     | 3.5  | 45        | 19 |
| 20   | 6.25                                  | 5.2 | 6.15                                                  | 0.15 | 1.92         | 1.61 | 9.9      | 3.8  | 43        | 26 |

20

Nb<sub>>8 $\mu$</sub> /ml: 8 $\mu$ m以上の泡の数

Nb<sub>total</sub>/ml: 泡の総濃度

ボリューム ( $\mu$ l/ml): 溶液 ml あたりの泡の総体積

30

径: 数における相当径

VI: ビデオ強度 (希釈 1:3000)

背景: VI=9ピクセル

【0057】

#### 実施例 7

W096/15815の実施例 6 にしたがって作成したトリパルミチンマイクロカプセルを充填したテトラカイン塩水 (0.9% NaCl) 50 ml に懸濁させた。0.06 mg/ml のテトラカインの濃度を有した懸濁液を 50 ml シリンジに移した。このシリンジを本発明のロータリーポンプ上に配置し、UV スペクトロメーター (THF/水 60/40% 307nm において) を用いてテトラカイン濃度を測定した。シリンジは 1Hz の回転速度 (180 度ごとに回転方向が変化する) で回転を与えた。UV 分析によるとテトラカインの一定の濃度が注入の全期間にわたって示された。並行した実験によると、テトラカインを充填したシリンジは、時間がたっても薬剤の濃度は一定で維持しつづけた。

40

【0058】

#### 実施例 8

デオキシコール酸塩フォーム (Fungizone (登録商標) Bristol Mayers Squibb) 中の 50 ミリグラムのアンフォテリシン B を 50 ml の Intralipid (登録商標) 20% 液中に分散させ、乳化剤を得 (Chavanet, P., Rev. Med. Interne 18 (1997) 153-165)、50 ml のシリンジ

50

内に充填した。そのシリンジをロータリーポンプ上に配置し、1 ml/minの速度、1 Hzの回転速度（360度ごとに回転方向が変化する。）で注入した。アンフォテリシン Bの出口濃度はHPLC（検出 UV/visible 405 nmにおいて）で測定される。HPLC分析は注入の全期間にわたって一定の薬剤の濃度を示した。この実施例はいくつかの研究グループ（Trissel, L. A., Am. J. Health Syst. Pharm. 52(1995) 1463; Owens, D., Am. J. Health Syst. Pharm. 54 (1997) 683）により報告されたように、アンフォテリシン Bの懸濁液が上述した方法を使用することによって効果的に抑制できることを明確に示している。

#### 【0059】

##### 実施例9

リポソーム溶液をモル比9/1の大豆レシチン（DPPC）とジパルミトイルホスファチド酸2ナトリウム塩（DPPA）を広く公知の方法（例えば、EP 0 514 523）にしたがってクロロホルムに加えた。押し出し、MLV懸濁液の冷却の後、同じようにマイクロろ過によって30 mg/mlに濃縮した。1 lの濃縮リポソーム溶液に対して、1040 gの（S）-N,N'-ビス[2-ヒドロキシ-1-（水酸化メチル）-エチル]-2,4,6-トリヨード-5-ラクチアミド-イソフタルアミド（Iopamidol（登録商標）BRACCO S.P.A.のX線造影剤）を含む水溶液1 lを加え、ヨウ素濃度が260 g/lの結果混合物を保温した。Iopamidol（登録商標）溶液の濃度は1.29 g/cm<sup>3</sup>であった。

#### 【0060】

リポソームを等分して塩水（水内にNaCl 0.9%）に対してすべてのリポソームプレパレーションは外側のイオパミドール小胞が除去されるまで透析される。プレパレーションのヨウ素-脂質比はmg脂質あたり3から5 mgのヨウ素が得られる（I/L）。

#### 【0061】

造影剤を含んだリポソームのプレパレーションの一部分はシリンジ内に充填され、本発明の回転ポンプ上に配置される造影剤の出口濃度はHPLCを用いて測定される。シリンジは1 Hz（180度ごとに回転の方向が変化する。）の速度で回転する。注入速度は1.5 ml/minである。HPLC分析はヨウ素化された造影剤の濃度が注入の全期間を通して一定であることを示していた。

#### 【0062】

上述した実施例のように、イオパミドールはイオメプロール（N,N'-ビス(2,3ジヒドロキシプロピル)-2,4,6-トリヨード-5-グリコールアミド-イソフタル-イミド）、BRACCO S.P.A.からの他のヨウ素化された造影剤に取って代わられ同じ結果が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の自動注射システムに駆動されるシリンジ内の液体を攪拌するための装置の透視概略図である。

【図2】 シリンジ内に含まれた内容物の微小泡懸濁液の均一性の変化を示したグラフである。後者は静的なもの又は本発明にしたがって動きを与えたもののどちらかである。

【図3】 本発明にしたがった処置を行ったものと行わなかったもののガス体積とサンプルのin vitroの強度を示したグラフである。

【図4 a】 本発明の動力で駆動する自動注射システムのシリンジ内の液体の攪拌のための他の装置の透視概略図である。本実施形態ではシリンジは支持ブラケットによって保持されており、後者はモーターによって駆動する。

【図4 b】 図4 aの実施形態のモーター駆動手段の部分概略図である。



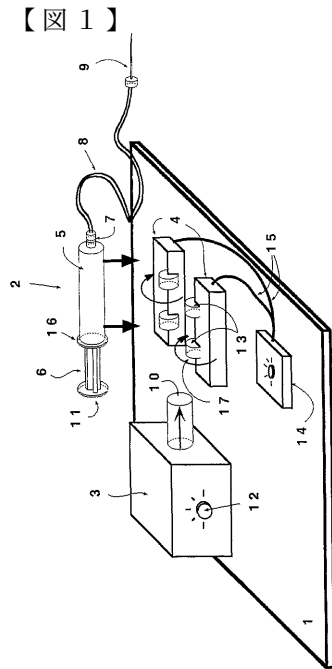
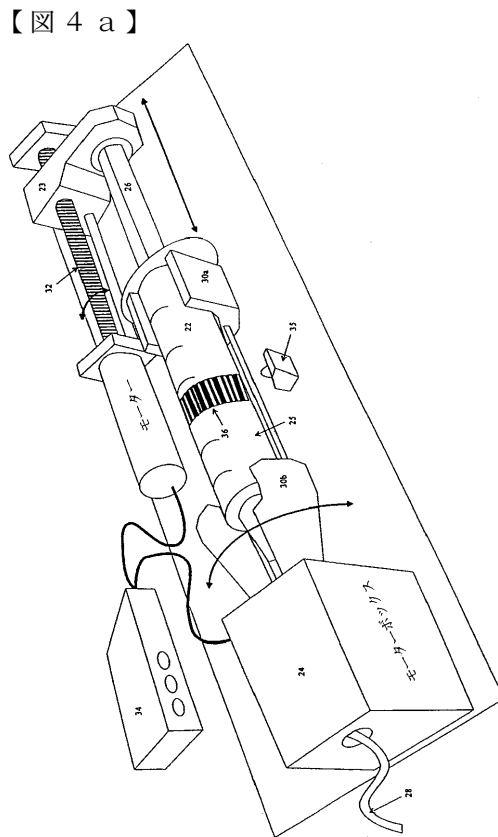
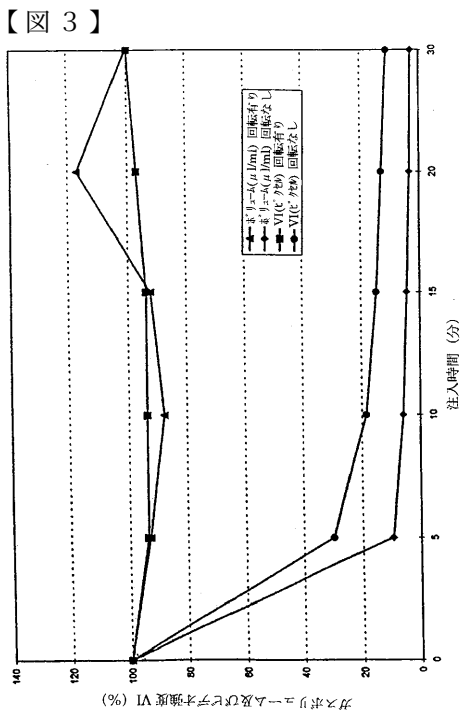
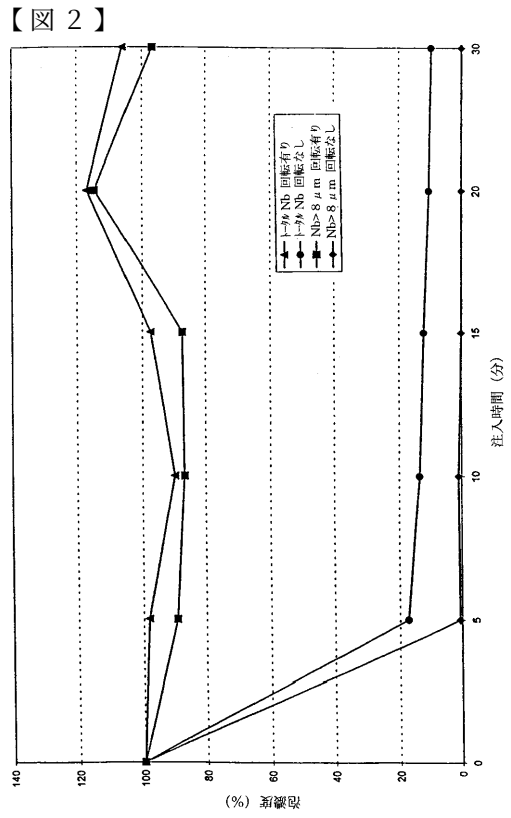
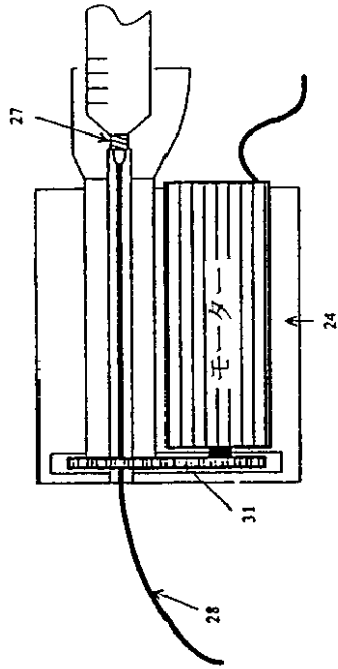


Fig. 1



【図 4 b】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 ローラン・ジャコブ  
スイス、ツェーハー1286ソーラル、リュ・デュ・フォブール27番
- (72)発明者 クリストフ・ゴーレイ  
スイス、ツェーハー1286ソーラル、リュ・デュ・フォブール9番
- (72)発明者 ジャン・プロショ  
フランス、エフ74160フェジエール、ラニユル
- (72)発明者 フェン・ヤン  
スイス、ツェーハー1227カルージュ、ルート・デ・アカシア12番

審査官 門前 浩一

- (56)参考文献 国際公開第95/026211 (WO, A1)  
特表平07-503254 (JP, A)  
仏国特許出願公開第02429600 (FR, A1)  
国際公開第98/00188 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61M 5/145  
A61B 1/105